

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000713

International filing date: 25 March 2005 (25.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0403203
Filing date: 29 March 2004 (29.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 13 June 2005 (13.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 MARS 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

DÉPARTEMENT
TÉLÉCOPIE 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

1er dépôt

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code dé la propriété Intellectuelle - Livre VI

N° 11354*03



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

Cet Imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 540 E-W / 0301C3

REMISE DES PIÈCES DATE	14 JUIN 2004
LIEU	75 INPI PARIS 26Bis SP
N° D'ENREGISTREMENT	0406404
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	14 JUIN 2004
Vos références pour ce dossier (facultatif)	RS 343-2 FR - AB/CG

<input checked="" type="checkbox"/> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE
Monsieur André BOURGOUIN IPSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Intellectuelle 24 rue Erlanger 75781 PARIS CEDEX 16

Confirmation d'un dépôt par télécopie	<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
2. NATURE DE LA DEMANDE	
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes
Demande de certificat d'utilité	<input type="checkbox"/>
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale	N° _____ Date _____ N° _____ Date _____
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale	<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____

3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouvelle application thérapeutique d'un dérivé de la phénothiazine

4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
Prénoms		Société par Actions Simplifiée
Forme juridique		13 0 8 1 9 7 1 8 5
N° SIREN		7 4 1 J
Code APE-NAF		42 rue du Docteur Blanche
Domicile ou siège	Rue	17 5 0 1 6 PARIS
	Code postal et ville	FRANCE
Pays		
Nationalité		Française
N° de téléphone (facultatif)		01 44 30 43 43
Adresse électronique (facultatif)		N° de télécopie (facultatif) 01 44 30 43 21
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		

Remplir impérativement la 2^{me} page



**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

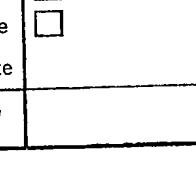
Réserve à MNPI
REMISSÉ LE 25/01/2004
DATE 75 INPI PARIS 26Bis SP
LIEU 0406404
N° D'ENREGISTREMENT

Réserve à l'INPI

REPRISE D'ENSEIGNE
DATE 15 JUIN 2004
75 INPI PARIS 26Bis SP

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPE

DS 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		BOURGOUIN
Nom		André
Prénom		IPSEN - S.C.R.A.S.
Cabinet ou Société		Direction de la Propriété Intellectuelle
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 12525
Adresse	Rue	24 rue Erlanger
	Code postal et ville	17 15 17 18 11 PARIS CEDEX 16
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01 44 96 10 10
N° de télécopie (facultatif)		01 44 96 13 42
Adresse électronique (facultatif)		andre.bourguin@ipsen.com
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt
		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques
		<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="text"/>
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		 A. BOURGOUIN, Mandataire
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**Nouvelle application thérapeutique
d'un dérivé de la phénothiazine**

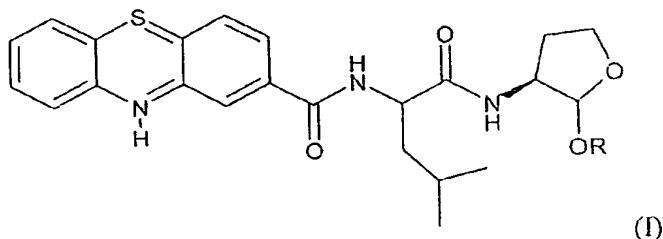
La présente invention concerne l'utilisation d'un dérivé de la phénothiazine présentant une activité inhibitrice des calpaïnes et une activité piégeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "reactive oxygen species") pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition. L'invention concerne également un produit comprenant au moins un tel composé et une composition pharmaceutique le contenant.

- Parmi les nombreuses causes de la perte d'audition, on peut notamment citer les maladies telles que méningite ou otite, les causes d'ordre génétique, les blessures, les tumeurs, les drogues, l'administration de médicaments tels que certains antibiotiques, 10 anticancéreux, agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, ulcéreux ou anticonvulsivants, l'exposition prolongée aux solvants organiques aromatiques tels que toluène ou xylène, le vieillissement et l'exposition au bruit. La preshyacousie (surdité liée au vieillissement) et l'exposition prolongée au bruit sont les deux principales causes de la perte d'audition.
- 15 Le bruit qui nous entoure abaisse notre audition. La perte d'audition due au bruit se produit lorsque les cellules ciliées qui transmettent le son vers l'oreille interne sont endommagées et ne peuvent plus ordonner au nerf auditif d'envoyer des impulsions électriques vers le cerveau.
- L'intensité du son et la durée d'exposition sont les deux principaux facteurs influençant 20 la perte d'audition. Bien que la réaction à l'exposition au bruit varie d'une personne à l'autre, quelques faits peuvent être rapportés avec certitude. Des recherches ont démontré que l'exposition prolongée à 85 décibels (dB) ou plus provoquera, au fil du temps, une perte d'audition permanente.
- Les statistiques Européennes et Nord-Américaines montrent que 8 à 10 % de la 25 population cst atteinte de pathologies de la cochlée (surdités, acouphènes). Compte tenu des niveaux sonores émis dans les discothèques, concerts techno et autres baladeurs, toute une génération de sourds ou d'acouphéniques est en train de se constituer. Ainsi les problèmes liés à l'âge (preshyacousie) qui débutent aujourd'hui vers 60 ans, pourraient débuter bien plus tôt c'est-à-dire vers 35-40 ans.
- 30 Le problème des pathologies auditives est qu'elles résultent en grande majorité de la perte des cellules sensorielles et nerveuses de l'oreille interne (ou cochlée). Et ces

cellules, au-delà d'une phase de développement pour l'essentiel intra-utérine, n'ont pas la capacité de se renouveler après leur dernier stade de différenciation.

La perte progressive du capital sensitif et nerveux de l'oreille liée à différentes pathologies cochléaires semble, encore aujourd'hui, hors de portée de tout traitement.

- 5 L'invention a donc pour objet l'utilisation d'un dérivé hétérocyclique répondant à la formule (I)



- sous forme de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes,
dans laquelle R représente l'atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, arylalkyle ou
10 -C(O)R' dans lequel R' représente un radical hétérocycloalkyle, alkyle, aryle ou
aralkyle ;

- les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par
un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle,
hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, cyano, halogène ou -NR₁R₂ ;
15 R₁ et R₂ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical
alkyle, ou bien R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

- pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition.
Dans la présente demande, il faut comprendre par "traumatisme" un ensemble de lésions
20 locales intéressant les tissus et les organes, provoqué par un agent extérieur. Dans le cas
d'un traumatisme acoustique, l'agent extérieur est principalement le bruit.

- Par (C₁-C₆)alkyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à
6 atomes de carbone comme, par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, propyle,
isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle,
25 hexyle, isohexyle. Les radicaux (C₁-C₆)alkoxy peuvent correspondre aux radicaux alkyle
indiqués ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou

isopropoxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire. Par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

- Par aryle, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S). Comme exemple de radical aryle carbocyclique, on peut citer phényle ou naphtyle. Comme exemple de radical aryle hétérocyclique (ou hétéroaryle), on peut citer thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, benzothiényle, benzofuryle et indolyle.
- 10 Le terme hétérocycle (ou hétérocycloalkyle), représente de préférence un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, S, N. L'atome d'azote peut éventuellement être substitué par un radical choisi parmi : alkyle, aryle, aralkyle et alkylcarbonyle. Comme exemple d'hétérocycle saturé, on peut citer : tétrahydrofurane, tétrahydropyranne, oxétane, oxépane, tétrahydrothiophène, 15 tétrahydrothiopyranne, thiétane, pyrrolidine, pipéridine, azétidine, 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane, 1,3-dithiolane, 1,3-dithianne, 1,3-oxathiolane, 1,3-oxazolidine, 1,3-imidazolidine ou 1,3-thiazolidine. Comme exemple d'hétérocycle insaturé, on peut citer : dihydrothiophène, dihydrofurane, dihydropyrrole, dihydroimidazole, dihydropyrazole, dihydropyridine, indoline.
- 20 Les radicaux arylalkyles (ou aralkyles) désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryle et alkyle sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle, phenéthyle ou naphtylméthyle.

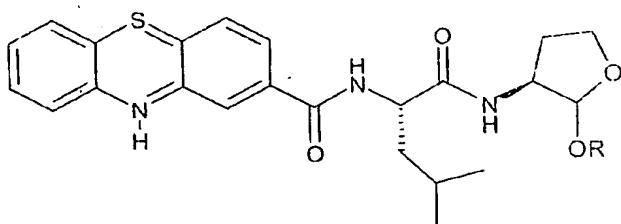
Dans le cas du radical de formule $-NR_1R_2$ où R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle éventuellement substitué, l'hétérocycle est de préférence saturé et comprend de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S. Ledit hétérocycle peut être, par exemple, le cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine. Ledit hétérocycle peut être substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi le groupe hydroxy, un radical alkyle, aryle, aralkyle ou alkoxy ou un atome d'halogène.

L'invention a plus particulièrement pour objet une utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que R représente $-C(O)R'$ et de préférence R' représente un radical alkyle.

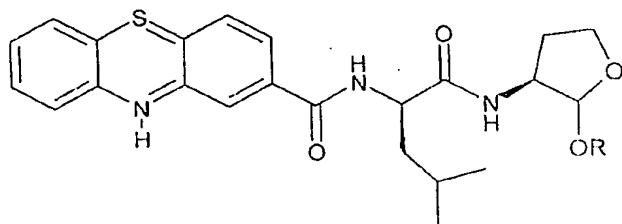
De manière très préférentielle, le composé (I) est caractérisé en ce que R représente -C(O)-CH₃. Ce dernier composé sera appelé par la suite composé (1).

De manière très préférentielle également, le composé (I) tel que défini ci-dessus a pour formule

5 soit



soit



Les composés tel que définis ci-dessus, sont de nouveaux agents protecteurs combinant des effets antioxydants et anti-calpaines et décrits dans la demande WO 01/32654.

10 La présente invention a donc pour objet également une utilisation d'un composé de formule (I) telle définie ci-dessus, en pré- ou post-traitement par rapport à l'origine de la perte d'audition.

La présente invention a pour objet également une utilisation d'un composé de formule (I) telle définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à 15 prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un autre médicament. De préférence, l'autre médicament est un antibiotique tel que la gentamicine, un anticancéreux tel que le cisplatine, un agent anti-inflammatoire non stéroïdien tel que les dérivés de l'acide salicylique ou l'ibuprofène, un diurétique tel que la furosémide, un 20 anti-ulcéreux tel que la cimétidine ou l'oméprazole, un agent anticonvulsivant tel que la carbamazépine ou l'acide valproïque. De manière très préférentielle, l'autre médicament est la gentamicine.

La présente invention a pour objet également une utilisation d'un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à la presbyacousie.

La présente invention a pour objet également une utilisation d'un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à un traumatisme acoustique.

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés seuls ou en association avec au moins une autre substance à activité pharmaceutique et de préférence une substance susceptible de prévenir et/ou traiter la perte d'audition ou bien de prévenir et/ou traiter toutes pathologies associées à la perte d'audition.

Les composés peuvent être ainsi associés à des anti-oxydants, des inhibiteurs de calpaïnes tels que la leupeptine ou Neurodur, des vasodilatateurs périphériques tel que l'EGB 761[®], des agonistes ou antagonistes du récepteur NMDA, des inhibiteurs peptidiques de c-Jun N-Terminal Kinase tel que D-JNK-1.

15 L'invention a également pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce qu'il est associé à au moins une autre substance à activité pharmaceutique, et de préférence à une substance choisie parmi : des anti-oxydants, des inhibiteurs de calpaïnes, des vasodilatateurs périphériques, des agonistes ou antagonistes du récepteur NMDA, des inhibiteurs peptidiques de c-Jun N-Terminal Kinase.

20 Un composé de formule (I) et de préférence le composé (1) tel que défini ci-dessus, peut être administré à une dose comprise entre 50 à 500 µM en application locale. Dans le cas d'un traitement local intracochléaire, il peut être administré à une dose comprise entre 50 et 200 µM. Dans le cas d'un traitement local extracochléaire, il peut être administré à une dose comprise entre 200 et 500 µM. Les substances qui leur sont éventuellement associées, connues en pharmacologie, sont administrées aux doses habituellement conseillées.

30 Les composés tels que définis ci-dessus ainsi que les substances à activité pharmaceutique qui leur sont éventuellement associées, peuvent être administrés par les voies classiques d'administration telle que orale, intrapéritonéale, sous-cutanée ou intraveineuse. Elles peuvent être administrées simultanément ou séparément, par des voies d'administration identiques ou différentes. De préférence, le composé (I) tel que défini ci-dessus est administré localement par les techniques communément utilisées dans le traitement de l'oreille interne telles que des microcathéters, des seringues pour

injection transtympanique ou des tubes équipés de mèche de type Silverstein MicrowickTM.

L'invention a également pour objet un produit comprenant le dérivé hétérocyclique de formule (I) telle que définie ci-dessus, sous forme de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, et au moins une substance à activité thérapeutique, en tant que produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition. De préférence, l'invention a pour objet un produit tel que défini ci-dessus, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition, soit suite à l'administration d'un médicament, soit suite à la presbyacusie, soit suite à un traumatisme acoustique.

L'invention a enfin pour objet, à titre de médicament, un produit tel que défini ci-dessus.

Dans le cas de la perte d'audition suite à l'administration d'un médicament, ce dernier est de préférence un antibiotique, et de manière préférentielle la gentamicine.

Les substances à activité pharmaceutique qui lui sont éventuellement associées sont administrées par les voies d'administration habituellement envisagées pour ces substances dans le domaine thérapeutique considéré.

Dans le cas de la perte d'audition due à un traumatisme acoustique, l'administration d'un composé (I) tel que défini ci-dessus, peut être effectuée quelques jours avant le traumatisme acoustique de préférence 2 à 3 jours avant le traumatisme, et 24 heures après le traumatisme. De préférence, cette administration est effectuée dans les 7 premières heures suivant le traumatisme. De préférence également, cette administration peut être effectuée dans les 2 heures qui suivent le traumatisme.

L'invention a donc pour objet l'utilisation décrite ci-dessus, caractérisée en ce que le composé (I), sous forme de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes, est administré dans les 7 heures et de préférence dans l'heure suivant le traumatisme.

Les résultats montrant l'efficacité thérapeutique du composé (I) sur la récupération fonctionnelle après traumatisme acoustique sont présentés dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE :**Etude pharmacologique**

Il s'agit d'étudier chez le cochon d'inde, les effets protecteurs en pré et post traitement du composé (1), sur la protection des cellules ciliées de l'oreille interne d'une part et la récupération fonctionnelle auditive d'autre part, suite à une perte d'audition induite par un trauma acoustique. Le composé (1) a été administré par voie locale "intra et extra cochléaire" de manière à se rapprocher de son utilisation en clinique chirurgicale humaine.

La récupération fonctionnelle obtenue grâce à ce nouvel agent protecteur est quantifié à l'aide d'un test fonctionnel qui est la mesure de l'audiogramme des animaux. Cet audiogramme est réalisé grâce à l'enregistrement de l'activité du potentiel action composite du nerf auditif. Les audiogrammes sont enregistrés avant et après le traumatisme acoustique. Des analyses en microscopie électronique à balayage complètent ces données fonctionnelles par une étude des pertes cellulaires le long de la spirale cochléaire ainsi que l'effet protecteur du composé (1).

Toutes les expériences sont réalisées sur des cochons d'inde ; chaque expérience est réalisée selon un schéma similaire.

Le schéma général d'une phase expérimentale est le suivant :

- les animaux sont anesthésiés grâce à une injection intramusculaire d'un mélange de Rompun® à 2% (3 mg/kg) + Zolutil® (40 mg/kg). Cette anesthésie présente l'avantage de se dissiper rapidement et peut être maintenue plusieurs heures grâce à l'injection régulière (toutes les 2 heures) du tiers de la dose initiale.
- la mise en place des électrodes et de la mini pompe selon la figure 1 ci-dessous

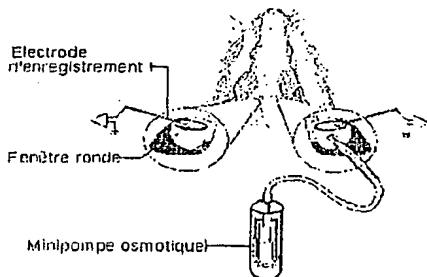


Fig 1

L'approche de la cochlée est réalisée par un abord dorsal. Après avoir rasé et nettoyé le scalp, une incision de 2 cm est effectuée derrière le pavillon de l'oreille. La parotide et les plans musculaires recouvrant la bulle tympanique sont réclinés. Une fois séché et nettoyé, l'os est percé au niveau de sa paroi supérieure sous l'émergence du nerf facial.

- 5 L'électrode active (fil de platine de 0,13 mm de diamètre, gainé de Téflon) est ensuite introduite dans la bulle et mise au contact de la membrane de la fenêtre ronde sous contrôle d'un microscope opératoire (WILD M650). Après enregistrement des seuils audio métriques, un petit trou de 0,2 mm de diamètre est fraisé manuellement dans le tour basal de la rampe tympanique juste au dessous la fenêtre ronde.
- 10 Une pipette de verre (0,1 mm de diamètre à la pointe), connectée à la micro pompe par un cathéter, est insérée dans la cochlée à l'aide d'un deuxième micromanipulateur. La bulle tympanique, incluant l'électrode d'enregistrement et la pipette de perfusion, est refermée avec de la résine dentaire.

La micro pompe est glissée sous la peau de l'animal, les plans musculaires et cutanés sont badigeonnés de bétadine, suturés avec du fil résorbable et recouverts avec une solution antibiotique (Rifocine SP100®).

- 15 Une seconde incision d'environ 1,5 cm est ensuite effectuée sur le vertex en vue de fixer un connecteur (connectral, ref. : 8/45-05.050.000) sur le crâne de l'animal. Après avoir gratté le périoste de l'os, cette zone est soigneusement séchée, badigeonnée de nitrate d'argent puis recouverte d'un film de cyanolite.
- 20

Les électrodes (active et de référence), sont glissées sous la peau jusqu'au connecteur sur lequel elles sont soudées. Le connecteur est alors fixé sur le crâne avec de la résine dentaire.

Techniques de stimulations :

- 25 Les stimulations sonores seront produites grâce à deux synthétiseurs Hewlett-Packard (HP 3314 A et HP 8904 A) et délivrées en champ libre par l'intermédiaire d'un haut parleur (JBL 075) placé à 10 cm de l'oreille. La calibration du système acoustique est réalisée dans une oreille artificielle en utilisant un microphone de 1/2 pouce (type 4134, Brüel et Kjaer) et un amplificateur de mesure (type 2606) permettant de lire directement le niveau sonore en décibel SPL (dB SPL, référence : 2.10-5 Pa). Afin de visualiser les signaux acoustiques, la sortie de l'amplificateur de mesure est connectée à un
- 30

oscilloscope. Les animaux sont exposés à un son de 6 kHz, à 120 dB SPL durant 30 minutes.

Techniques d'enregistrement :

- Les potentiels cochléaires enregistrés à partir de l'électrode implantée dans la cochlée via le connecteur fixé sur la tête de l'animal sont amplifiés (gain 1000) et filtrés (32 Hz -- 3200 Hz) à l'aide d'un préamplificateur et d'un amplificateur différentiel de type GRASS P 511 K. La trace directe est visualisée sur un oscilloscope (Tektronix type 513). Ce signal est moyenné (256 passages) pour réduire le bruit de fond, et stocké sur un ordinateur PC 486, 66 mégahertz (Hewlett-Packard-Vectra 05/65). Le critère de seuil est défini comme étant la valeur en dB SPL nécessaire pour évoquer une réponse mesurable ($> 2 \mu\text{V}$). Deux électrodes placées au contact de la cochlée (fenêtre ronde) permettent d'enregistrer les potentiels cochléaires et de réaliser les audiogrammes pour chaque oreille. Les seuils audio métriques sont enregistrés 20 minutes après le traumatisme sonore et quotidiennement durant un mois.
- 15 **Phase 1 : Démonstration de l'effet protecteur du composé (1), administré en pré-traitement, vis à vis de la perte d'audition et la perte cellulaire le long de la spirale cochléaire induite par le traumatisme**

Protocole - Phase 1 : pré administration du composé (1)

Une mini pompe osmotique, placée sous la peau, délivre le composé (1).

- 20 Dans la cochlée via un cathéter (perfusion intra cochléaire), deux jours après l'implantation de la mini pompe, les animaux subissent le traumatisme sonore.

Cette expérience est menée sur 7 animaux puis 30 animaux pour la dose réponse.

- Le composé (1) est appliqué directement dans la cochlée (perfusion intra cochléaire) via une mini pompe osmotique (débit de 1 $\mu\text{l}/\text{h}$, volume de 200 μl , durée de diffusion 7 jours) implantée à demeure dans la cochlée 2 jours avant le traumatisme. Cette technique permet de déterminer l'effet protecteur du composé (1), à la dose de 100 μM , vis-à-vis des pertes cellulaires le long de la spirale de la cochlée induite par le traumatisme ainsi que la récupération fonctionnelle de l'audition. Puis un effet dose du produit permet de déterminer la dose efficace permettant de préserver 50 % l'audition.

30 Résultats phase 1

Le composé (1) à la concentration de 100 μM .

Test fonctionnel : audiogramme

Cinq jours après un traumatisme de 120 db d'une durée de 30 min, la mesure des audiogrammes permettent de démontrer l'efficacité du composé (1) ; ce produit permet de récupérer 100 % de l'audition (figure 2) lorsqu'il est perfusé à 100 μM , 2 jours avant ce traumatisme.

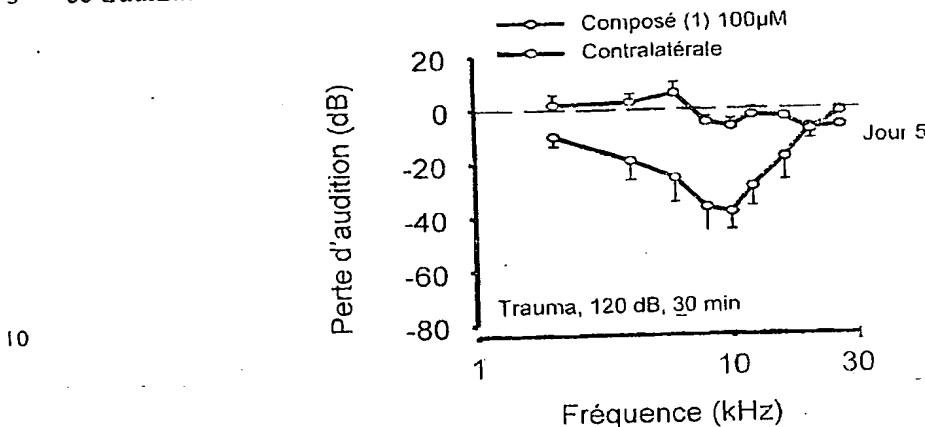


Figure. 2 : Audiogrammes effectués sur les 7 animaux, 5 jours après un trauma sonore de 120 db d'une durée de 30 minutes.

Étude morphologique : Histologie des cellules le long de la spirale de la cochlée

A la fin de l'évaluation électrophysiologique (audiogramme), 30 jours après le trauma acoustique, les cochlées des animaux sont prélevées, et préparées pour la microscopie électronique.

Les pertes cellulaires sont déterminées grâce à un comptage des touffes ciliaires au microscope à balayage. Des données qualitatives sont recherchées en procédant à des observations forts grossissements de la surface des organes de Corti.

Après un traumatisme de 120 db d'une durée de 30 min, les cellules ciliées internes sont détruites ainsi qu'une partie des trois rangées des cellules ciliées externes. L'histologie de ces cellules permet de démontrer l'efficacité du composé (1). Ce produit permet de protéger 100 % des cellules ciliées internes et une grande partie des cellules ciliées externes (Figure 3) lorsqu'il est perfusé à 100 μM , 2 jours avant ce traumatisme.



Figure. 3 : Données histologiques, obtenues 30 jours après le trauma, effectuées sur les animaux ayant subit un trauma sonore de 120 db d'une durée de 30 minutes.

5 Photo A : trauma acoustique ; Photo B : composé (1) + trauma acoustique

I = cellules ciliées internes ; O = cellules ciliées externes

Courbe dose-réponse du composé (1)

L'effet protecteur du composé (1) a été évalué en faisant varier la dose afin de définir un ED₅₀. Huit groupes de 5 animaux dont ceux recevant de la périlymph artificielle seule, 10 et ceux recevant 1, 3, 10, 33, 100 µM du composé (1), soit 30 animaux sont utilisés.

Cinq jours après un traumatisme de 120 db d'une durée de 30 min, la mesure des audiogrammes permettent de déterminer la dose efficace du composé (1) (DE₅₀= 3,61 µM) permettant de récupérer 50 % de l'audition perdue après le traumatisme (figure 4).

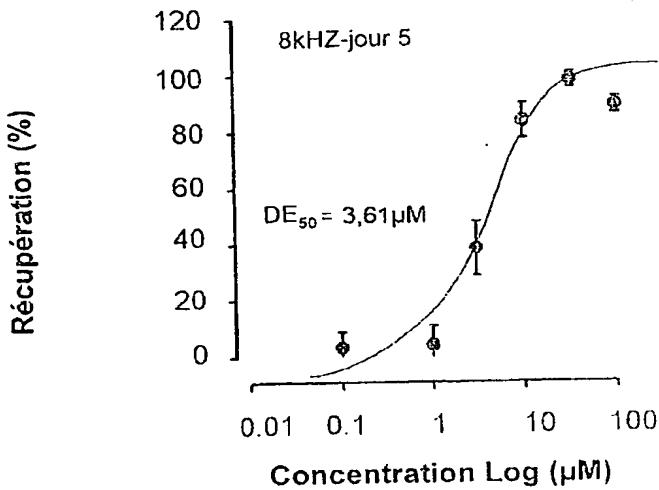


Figure.4 : Audiogrammes effectués sur les animaux, 5 jours après un trauma sonore de 120 db d'une durée de 30 minutes. Effet dose du composé (1), détermination de la DE_{50} .

Phase 2 : démonstration de l'effet protecteur du composé (1), administré par perfusion extra cochléaire en post traitement, vis à vis de la perte cellulaire le long de la spirale cochléaire et de la perte d'audition. Détermination du temps auquel après un traumatisme, le composé (1) permet de récupérer 50 % de l'audition.

Post administration du composé (1):

- Des études préliminaires ont montré que la cochléostomie effectuée après l'exposition aggravait les effets traumatiques du son. Ce faisant, les animaux implantés après le traumatisme récupéraient moins bien que les animaux non-implantés. Pour éliminer le traumatisme lié à la cochléostomie, nous avons mis au point une méthode non traumatique en appliquant le composé directement sur la fenêtre ronde (extracochléaire).
- Une mini pompe osmotique, est implantée sous la peau et délivre le composé (1) dans la cochlée via un cathéter (perfusion extra cochléaire), 30 minutes ou 1, 3, 6, 12, ou 24 heures après le traumatisme sonore subit par les animaux.

Cette expérience est menée sur 30 animaux.

Le composé (1) est appliqué 48 heures avant ou 1, 3, 6, 12, ou 24 heures après le traumatisme dans l'oreille moyenne (perfusion extra cochléaire) via une mini pompe osmotique (débit de 1 µl/h, volume de 200 µl, durée de diffusion 7 jours). Cette mini pompe est implantée à demeure dans l'oreille moyenne et diffuse le produit directement sur la fenêtre ronde.

Ces expériences permettent de déterminer la fenêtre thérapeutique du composé (1) (FT), c'est-à-dire le temps maximum auquel le composé (1) peut être donné après un traumatisme tout en montrant un effet protecteur. Le temps efficace permettant de récupérer 50 % de l'audition perdue après le traumatisme (TE_{50}) est également déterminé. Cette technique permet également de déterminer un mois après le trauma acoustique, l'effet protecteur du composé (1), à la dose de 300 µM, vis-à-vis des pertes cellulaires le long de la spirale de la cochlée induite par le traumatisme.

Résultats phase 2

Composé (1) à la concentration de 300 µM.

15 Test fonctionnel : audiogramme

Une heure après le traumatisme, le composé (1) préserve 90 % de l'audition. Le temps auquel l'on peut donner le composé (1) après le traumatisme tout en préservant 50 % de l'audition est déterminé comme entre 6 à 7 heures. La fenêtre thérapeutique du composé (1) est de 24 heures après un traumatisme acoustique de 120 db d'une durée de 20 minutes. C'est-à-dire que le composé (1) dans ce modèle est actif dans les premières 24 heures après le trauma acoustique (cf. Figure 5).

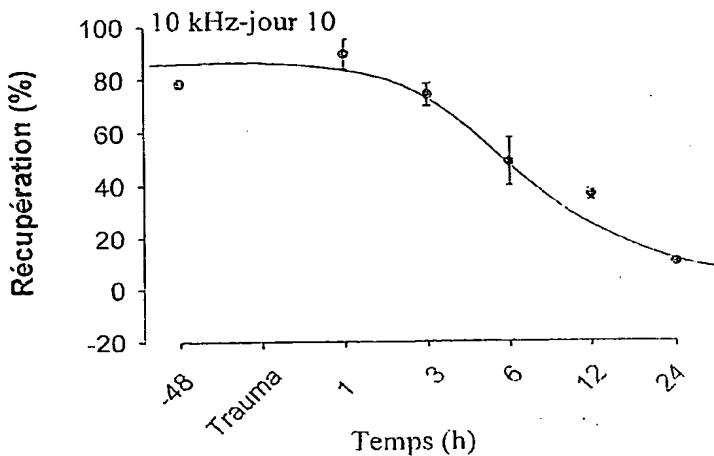


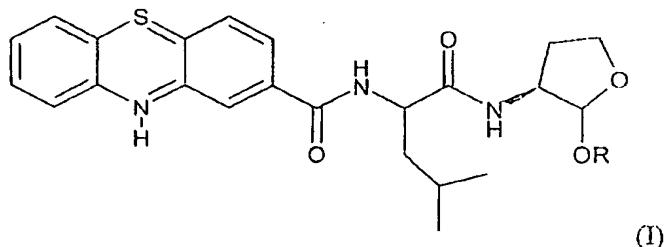
Figure.5 : Audiogrammes effectués sur les animaux, 10 jours après un trauma sonore de 120 db d'une durée de 30 minutes. Effet temps du composé (1) administré par perfusion extra cochléaire directement sur la fenêtre ronde soit en pré traitement (48h avant le trauma acoustique) soit en post traitement (soit 1 ou 3 h ou 6 h ou 12 h ou 24 h après le trauma acoustique), détermination de la DE₅₀.

Étude morphologique : histologie des cellules le long de la spirale de la cochlée un mois après le traumatisme acoustique

La perfusion extra cochléaire de 300 μM de composé (1) démarlée six heures après le trauma acoustique protège encore une grande partie des cellules ciliées un mois après le trauma acoustique. En effet seulement 32 % des cellules ciliées internes et 18 % des cellules ciliées externes sont absentes dans la zone lésée par le traurna acoustique comparé au côté contra latéral exposé au bruit mais non traité par le composé (1) où 86 % des cellules ciliées internes et 62 % des cellules ciliées externes sont absentes dans la zone lésée par le trauma acoustique.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un dérivé hétérocyclique répondant à la formule



sous forme de diastéréoisomères ou toutes combinaisons de ces formes,

5 dans laquelle R représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle, arylalkyle, ou
 $-C(O)R'$ dans lequel R' représente un radical hétérocycloalkyle, alkyle, aryle ou
aralkyle ;

10 les radicaux alkyle, aryle ou hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par
un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : alkyle,
hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, nitro, cyano, halogène ou $-NR_1R_2$;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical
alkyle, ou bien R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
rattachés un hétérocycle éventuellement substitué,

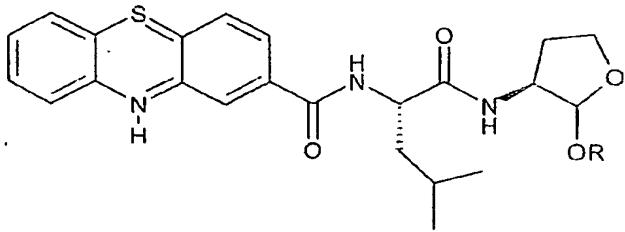
pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition.

15 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que R représente $-C(O)R'$.

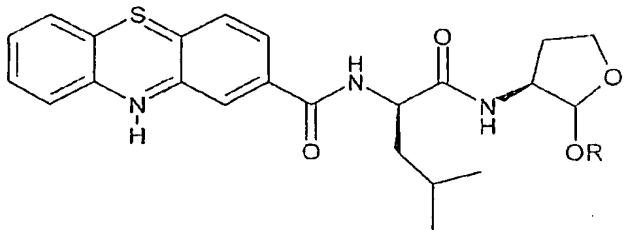
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que R' représente un radical
alkyle.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que R représente $-C(O)-CH_3$.

20 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le composé (I) a pour
formule



6. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le composé (I) a pour formule:



- 5 7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé (I) est administré en pré-traitement.
- 8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le dérivé (I) est administré en post-traitement.
- 9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un médicament.
- 10 10. Utilisation selon la revendication 9, suite à l'administration d'un autre médicament choisi parmi les antibiotiques, les anticancéreux, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques, les anti-ulcéreux, les agents anticonvulsivants.
- 11 11. Utilisation selon la revendication 10, suite à l'administration d'un antibiotique.
- 12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'antibiotique est la gentamicine.
- 13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à la presbyacusie.
- 14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à un traumatisme acoustique.

15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que le composé (I) est administré dans les 7 heures et de préférence dans l'heure suivant le traumatisme acoustique.
16. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé (I) est associé à au moins une autre substance à activité pharmaceutique.
17. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé (I) est associé à au moins une autre substance à activité pharmaceutique susceptible de prévenir et/ou traiter la perte d'audition ou bien de prévenir et/ou traiter toutes pathologies associées à la perte d'audition.
- 10 18. Utilisation selon l'une des revendications 16 à 17, caractérisée en ce que l'autre substance à activité pharmaceutique est choisie parmi : des anti-oxydants, des inhibiteurs de calpaines, des vasodilatateurs périphériques, des agonistes ou antagonistes du récepteur NMDA et des inhibiteurs peptidiques de c-Jun N-Terminal Kinase.
- 15 19. Produit comprenant un dérivé hétérocyclique de formule (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 6, et au moins une substance à activité thérapeutique, en tant que produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition.
- 20 20. Produit selon la revendication 19, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un médicament.
21. Produit selon la revendication 20, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à l'administration d'un antibiotique, et de préférence la gentamicine.
22. Produit selon la revendication 19, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à la presbyacousie.
23. Produit selon la revendication 19, pour prévenir et/ou traiter la perte d'audition suite à un traumatisme acoustique.
- 25 24. A titre de médicament, un produit tel que défini à l'une des revendications 19 à 23.



26 bis, rue de Saint-Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI
TÉLÉPHONE 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03
INV**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1 / 2 ..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DR 113-4 W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)	RS 343-2 FR - AB/CG																																																				
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0406404																																																				
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)																																																					
Nouvelle application thérapeutique d'un dérivé de la phénothiazine																																																					
LE(S) DEMANDEUR(S) :																																																					
SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) Société par Actions Simplifiée 42 rue du Docteur Blanche F-75016 PARIS FRANCE																																																					
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :																																																					
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>PIGNOL</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Bernadette</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>39 rue de Pommard</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[7 5 0 1 1 2] PARIS</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>PUEL</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Jean-Luc</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Lotissement Le Ramassol</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 Plan du Milouin</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[3 4 1 6 1 6 1 0] COURNONTERRAL</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>AUVIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Serge</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>6 Mail du Manoir</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table> </td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td colspan="2">S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/> Nom	PIGNOL	Prénoms	Bernadette	Adresse	Rue		39 rue de Pommard		Code postal et ville		[7 5 0 1 1 2] PARIS	Société d'appartenance (facultatif)		<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>PUEL</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Jean-Luc</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Lotissement Le Ramassol</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 Plan du Milouin</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[3 4 1 6 1 6 1 0] COURNONTERRAL</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>AUVIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Serge</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>6 Mail du Manoir</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/> Nom	PUEL	Prénoms	Jean-Luc	Adresse	Rue		Lotissement Le Ramassol		1 Plan du Milouin		Code postal et ville		[3 4 1 6 1 6 1 0] COURNONTERRAL	Société d'appartenance (facultatif)		<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>AUVIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Serge</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>6 Mail du Manoir</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/> Nom	AUVIN	Prénoms	Serge	Adresse	Rue		6 Mail du Manoir		Code postal et ville		[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU	Société d'appartenance (facultatif)		S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	PIGNOL																																																				
Prénoms	Bernadette																																																				
Adresse	Rue																																																				
	39 rue de Pommard																																																				
	Code postal et ville																																																				
	[7 5 0 1 1 2] PARIS																																																				
Société d'appartenance (facultatif)																																																					
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>PUEL</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Jean-Luc</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Lotissement Le Ramassol</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 Plan du Milouin</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[3 4 1 6 1 6 1 0] COURNONTERRAL</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>AUVIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Serge</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>6 Mail du Manoir</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/> Nom	PUEL	Prénoms	Jean-Luc	Adresse	Rue		Lotissement Le Ramassol		1 Plan du Milouin		Code postal et ville		[3 4 1 6 1 6 1 0] COURNONTERRAL	Société d'appartenance (facultatif)		<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>AUVIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Serge</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>6 Mail du Manoir</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/> Nom	AUVIN	Prénoms	Serge	Adresse	Rue		6 Mail du Manoir		Code postal et ville		[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU	Société d'appartenance (facultatif)																					
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	PUEL																																																				
Prénoms	Jean-Luc																																																				
Adresse	Rue																																																				
	Lotissement Le Ramassol																																																				
	1 Plan du Milouin																																																				
	Code postal et ville																																																				
	[3 4 1 6 1 6 1 0] COURNONTERRAL																																																				
Société d'appartenance (facultatif)																																																					
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Nom</td> <td>AUVIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td>Serge</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>6 Mail du Manoir</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/> Nom	AUVIN	Prénoms	Serge	Adresse	Rue		6 Mail du Manoir		Code postal et ville		[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU	Société d'appartenance (facultatif)																																							
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	AUVIN																																																				
Prénoms	Serge																																																				
Adresse	Rue																																																				
	6 Mail du Manoir																																																				
	Code postal et ville																																																				
	[9 1 1 1 2 1 0] PALAISEAU																																																				
Société d'appartenance (facultatif)																																																					
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.																																																					
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)																																																					

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



26 bis, rue de Saint-Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/min

Téléphone : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire



DB 112 G/W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)	RS 343-2 FR - AB/CG
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0206464
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
Nouvelle application thérapeutique d'un dérivé de la phénothiazine	

LE(S) DEMANDEUR(S) :

SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
 Société par Actions Simplifiée
 42 rue du Docteur Blanche
 F-75016 PARIS
 FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

<input checked="" type="checkbox"/> Nom	CHABRIER de LASSAUNIERE	
Prénoms	Pierre-Etienne	
Adresse	Rue	134 quai Louis Blériot
	Code postal et ville	75101 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	WANG	
Prénoms	Jing	
Adresse	Rue	12 rue des Bonnes Gens
	Code postal et ville	34400 LUNEL
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	11111
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

**DATE ET SIGNATURE(S)
 DU (DES) DEMANDEUR(S)
 OU DU MANDATAIRE
 (Nom et qualité du signataire)**

Paris, le 14 juin 2004

André BOURGUIN, Mandataire